

# Liječenje maligne boli

## *Therapy of Cancer Pain*

**RENATA DOBRILA-DINTINJANA<sup>1</sup>, JELENA VUKELIĆ<sup>2</sup>, MARIJAN DINTINJANA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinika za radioterapiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup> Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>3</sup> Ordinacija opće medicine Rijeka

**SAŽETAK** Na ljestvici vodećih uzroka smrti maligne bolesti zauzimaju drugo mjesto. Napredak u medicini doveo je do duljeg preživljenja bolesnika s malignim bolestima pa se karcinom smatra kroničnom bolesti. Jedan od najtežih simptoma maligne bolesti je bol. Ovisno o patofiziološkome mehanizmu maligna se bol može podijeliti na nociceptivnu, neuropatsku i inflamatornu bol. S obzirom na to da je bol subjektivan osjećaj, veliku pozornost treba posvetiti adekvatnoj procjeni boli jer je ona temelj kvalitetnog liječenja maligne boli. U liječenju se koriste farmakološkim i nefarmakološkim metodama. Farmakološki se pristup provodi prema modelu „trostupanjske analgoljestvice“, odnosno prema njezinoj modifikaciji „modelu lifta“. Nefarmakološko liječenje uključuje psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, radioterapiju, rjeđe kemoterapiju, anesteziološke, neurokirurške i kirurške postupke. Istraživanja dokazuju da unatoč novim saznanjima o patofiziologiji boli, dostupnosti lijekova i postojanju smjernica o liječenju boli ono i dalje nije adekvatno te 50 – 70% ljudi s malignom bolesti trpi određeni stupanj boli. Cilj našega svakodnevnog rada jest promijeniti taj uznemiravajući postotak i tako u praksu uvesti načela potporne i palijativne skrbi koja osiguravaju pravo svakog bolesnika na liječenje boli.

**KLJUČNE RIJEČI:** maligna bol, patofiziologija maligne boli, procjena boli, farmakološko liječenje maligne boli

**SUMMARY** Malignant diseases are the second most common cause of death. Progress in medicine led to a longer survival of patients with malignant diseases, thereby considering cancer a chronic disease. One of the most distressing symptoms reported by patients with malignant diseases is pain. Depending on pathophysiological mechanisms, malignant pain is divided into nociceptive, neuropathic and inflammatory pain. Since pain is a subjective feeling, great attention should be paid to its adequate assessment because this is the basis for a quality treatment of malignant pain. In treatment, pharmacological and non-pharmacological methods are used. The pharmacological approach follows a “three-step ladder” model, or its modification known as “lift model”. Non-pharmacological treatment includes psychosocial interventions, physical therapy, radiation therapy, and less often chemotherapy, anesthesiology, and surgical and neurosurgical procedures. Researches show that despite the new knowledge about the pathophysiology of pain, the availability of drugs and the existence of guidelines for the treatment of pain, this treatment is still not adequate, and 50-70 % of people with malignant diseases suffer from some degree of pain. The goal of our daily work is to change this alarming rate and to implement in the principles of supportive and palliative care which ensure the right to pain treatment to each and every patient.

**KEY WORDS:** cancer pain, pathophysiology of cancer pain, pain assessment, pharmacotherapy for cancer pain



Dijagnoza maligne bolesti jedna je od najtežih dijagnoza, praćena je društvenim predrasudama i izaziva velik strah u bolesnika i njihovih obitelji. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2012. godinu novotvorine zauzimaju drugo mjesto na ljestvici vodećih uzroka smrti te je od navedene dijagnoze umrlo 13.940 osoba (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predviđa da će incidencija karcinoma u svijetu u sljedećih 20 godina porasti za 50% te da će do 2020. g. biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva na godinu (2). Moderne dijagnostičke metode, usavršenije kirurške i radioterapijske tehnike te novi citostatici i tzv. „pametni“ lijekovi omogućili su i duže preživljenje te je tako karcinom postao kronična bolest. Produženje života dovodi, međutim, i do produženja trpljenja stresnih simptoma uzrokovanih karcinomom. Bol je i dalje najučestaliji i najneugodniji simptom koji se javlja u bolesnika s malignom bolesti (3, 4). Prema statističkim podacima Američkog društva za tumore (ACS) 50 – 70% ljudi s malignom bolesti ima određeni

stupanj boli, koji se povisuje s napredovanjem bolesti. Incidencija boli u uznapredovalom stadiju karcinoma iznosi do 80%, a ako toj boli pribrojimo i bol uzrokovanu našim dijagnostičko-terapijskim postupcima, svaki bolesnik s malignom bolesti trpi bol (5). Unatoč postojanju smjernica za liječenje boli (*World Health Organization* – WHO, *Agency for HealthCare Policy and Research* – AHCPR i radne grupe Europskog udruženja za palijativnu skrb) (6 – 8) koje navode da je učinkovito liječenje boli moguće provesti u 70 – 90% bolesnika s malignim bolestima (9) ono se nedostavno provodi u čak 40% takvih bolesnika (10). Trpljenje boli iscrpljuje bolesnika i njegovu okolinu. Brzo i učinkovito liječenje boli sprječava nepotrebnu patnju i poboljšava kvalitetu bolesnikova života (QoL). WHO je u postupku antitumorskog liječenja terapiju karcinomske boli postavio na četvrto mjesto (prevencija, rana detekcija, uspješno izlječenje, terapija boli) i time upozorio na njezinu važnost (11). Postulati liječenja maligne boli temelje se na principima palijativne medicine (brzo i učinkovito liječenje boli, liječe-

nje „totalne boli“ i plansko liječenje boli) (12). Cilj je obuhvatiti sve komponente boli od fizičke preko psihičke, socijalne i emotivne. Pristup u liječenju maligne boli jest multimodalan i uključuje farmakoterapiju, invazivne postupke te kognitivne i bihevioralne tehnike.

## Patofiziologija maligne boli

Ovisno o patofiziološkome mehanizmu koji dovodi do nastanka boli, bol možemo podijeliti na nociceptivnu, neuropatsku i inflamatornu (13). Sva tri mehanizma zastupljena su u karcinomskoj boli (22). Nociceptivna bol nastaje pobuđivanjem nociceptora – slobodnih živčanih završetaka za bol. Nociceptore mogu podražiti toplinski, kemijski i mehanički podražaji (23). Najvažniji toplinski receptori su toplinski receptori iz porodice TRP-a (engl. *Transient Receptor Potential*) (24, 25).

Nociceptori se dijele u dvije osnovne skupine: mehaničke i polimodalne (18). Mehanički receptori prenose impulse mijeliniziranim A-vlaknima. Služe provođenju dobro lokalizirane, ubodne boli. Polimodalni receptori impulse prenose nemijeliniziranim C-vlaknima te služe provođenju tupe i neoštro lokalizirane boli.

Osjeti boli provode se s periferije prema središnjemu živčanom sustavu s pomoću vlakana za bol koja ulaze u leđnu moždinu preko spinalnih ganglija i stražnjih korijena spinalnih živaca. Ona završavaju u sinapsama dorzalne sive tvari koja čini neuron prvog reda. Postsinaptička vlakna za bol prelaze na suprotnu stranu te formiraju dva odvojena puta. Vlakna tipa A čine neospinotalamički put, dok vlakna tipa C formiraju palospinotalamički put. U neospinotalamičkom putu neurone drugog reda čine ventroposterolateralne talamičke jezgre, dok su neuroni trećeg reda somatosenzorna područja I. i II. parijetalnog korteksa. U palospinotalamičkom putu neuroni drugog reda su intralaminarne jezgre talamusa, dok neurone trećeg reda čine difuzne kortikalne projekcije k frontalnom, temporalnom i parijetalnom području (13).

Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja perifernog ili središnjega živčanog sustava, bez istodobnog podražaja nociceptora (19). Ovaj tip boli često se javlja kod primjene neurotoksične kemoterapije poput vinkristina.

Bol je individualan osjećaj te jednak podražaj može u dvije osobe izazvati bol različita intenziteta. Objašnjenje djelomično leži u aktivaciji analgezijskog sustava koji nadzire ulazak bolnih impulsa u mozak. Analgezijski sustav počinje u sivoj tvari oko akvedukta i periventrikularnih područja u mezencefalonu i gornjem dijelu ponsa (13). Impuls se nadalje prenosi u veliku jezgru rafe i retikularnu paragigantocelularnu jezgru u lateralnom dijelu produljene moždine. Na poslijetku, impuls završava u stražnjem rogu leđne moždine, u području gdje je smješten kompleks za inhibiciju boli. U analgezijskom sustavu sudjeluju brojne prijenosne tvari od kojih se izdvajaju endorfini, encefalini i dinorfini. Navedene tvari čine endogeni opioidni sustav (20).

## Procjena boli

Sveobuhvatna procjena boli jedan je od najvažnijih koraka u liječenju karcinomske boli. Jedna od glavnih zapreka za optimalno liječenje boli jest neadekvatna procjena boli (21). Na prvom pregledu potrebno je učiniti evaluaciju karcinomske boli kako bismo napravili plan liječenja. Karcinomska je bol nestabilna bol promjenjiva karaktera pa ju je nužno redovito procjenjivati kako bi liječenje boli bilo prilagođeno njezinu intenzitetu. Preporuka je ispitati bol pri svakom kliničkom pregledu i bilježiti je kao peti vitalni znak (22). Anamneza boli obuhvaća ove podatke: mjesto boli, intenzitet boli, širenje boli, vrijeme javljanja boli, kvalitetu boli, čimbenike koji pogoršavaju ili ublažuju intenzitet boli, etiologiju boli, tip boli, podatke o prethodnoj analgetskoj terapiji i važnim psihološkim bolestima (23). Procjenu boli provodimo s pomoću izvješća bolesnika u dnevniku boli i s pomoću posebnih alata za procjenu boli. Najčešće se koristimo vizualnom analognom skalom (VAS), numeričkom i verbalnom skalom za bol (24). Upitnici za bol, Wisconsin Brief Pain Questionnaire, McGill Pain skala, daju uvid ne samo u tip i stupanj boli nego i u kvalitetu života bolesnika, ali se oni rjeđe rabe u rutinskoj praksi (25). Kada se radi o djeci, starijim bolesnicima ili onima koji ne mogu izraziti stupanj boli s pomoću gore navedenih skala, mogu se rabiti skale s izrazima lica poput Wong-Bakerine skale (26). Tijekom pregleda pozornost treba obratiti i na fizičke znakove boli poput prisilnog položaja, izraza lica, znojenja i slično. Prilikom ove procjene treba biti na oprezu jer bolesnici koji dulje vrijeme osjećaju bol ne moraju nužno i pokazivati fizičke znakove boli (27). Također, prilikom pregleda posebnu pozornost treba obratiti na prepoznavanje anksioznosti i depresije jer navedena stanja znatno utječu na percepciju boli (28).

Bolesnici s malignom bolesti (za razliku od onih koji trpe nemalignu bol) skloni su zaniijekati ili smanjiti količinu boli koju trpe; većinom su prestrašeni od mogućnosti proširenja maligne bolesti. Nažalost, tu su u pravu: kod pojačanja dobro regulirane boli ili kod novonastale boli u bolesnika s malignom bolesti u više od 40% slučajeva radi se ili o novom sijelu bolesti ili o njezinu lokalnom proširenju.

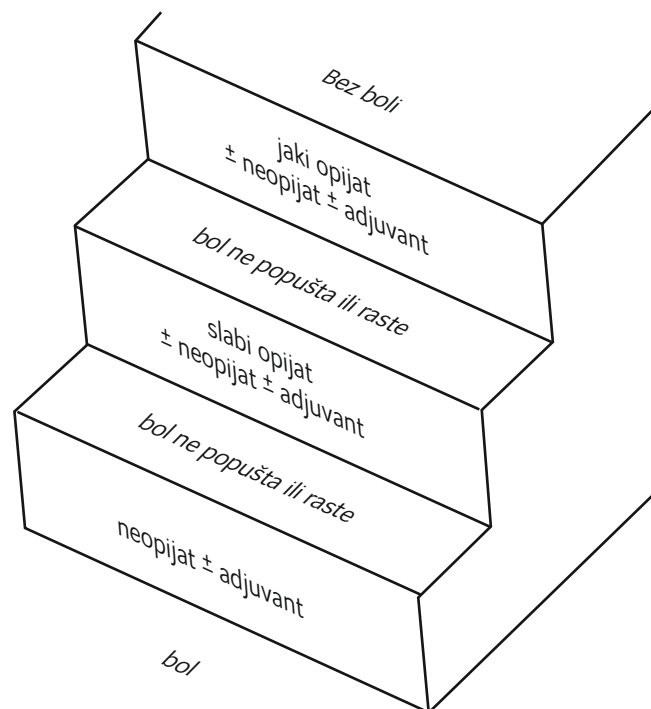
Također, ne smijemo zaboraviti da i bolesnici s malignom bolesti mogu imati i neku drugu bolest, stoga ne smijemo isključiti mogućnost da se u bolesnika radi i o nekoj drugoj akutnoj bolesti (akutni infarkt miokarda, lumboishialgija itd.) koju treba liječiti na odgovarajući način. Pažljivo uzeta anamneza boli vodi nas do ispravno postavljene kliničke dijagnoze.

## Farmakološko liječenje boli

Farmakoterapija uključuje dva osnovna oblika primjene lijekova: indirektni, koji podrazumijeva sustavnu analgeziju i direktni, koji obuhvaća neuroakcijalnu primjenu lijekova (epiduralna, subarahnoidalna, intraventrikularna) i neuroablaciju (kemijska, toplinska, kirurška) (11). Prije gotovo tri desetljeća, točnije 1986. godine SZO je predložio strategiju za liječenje karcinomske boli koja se temelji na modelu „trostupanjske analgoljestvice“ (29) (slika 1.). Prvi je stupanj liječenje boli koja na

VAS-u iznosi do 4 boda. U tu se svrhu preporučuju neopioidi (antipiretici i nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL) i adjuvantni lijekovi. Drugi stupanj boli na VAS-u u rasponu je od 4 do 7 bodova te se u navedenom slučaju preporučuju lijekovi iz prvog stupnja uz dodatak slabih opioida (kodein, dihidrokodoin). Treći je stupanj boli na VAS-u od 7 do 10 bodova i tada je potrebno za liječenje boli rabiti jake opijate (metadon, fentanyl, morfin, hidromorfin) i lijekove koji su navedeni u prva dva stupnja. Osnovni princip liječenja prema modelu „trostupanjske analgoljestvice“ uključuje: oralno davanje lijekova kad god je moguće, primjenu lijekova u pravilnim intervalima i unos analgetika prema redu navedenom u analgoljestvici (30). Kod liječenja karcinomske boli cilj je postizanje što nižeg VAS-a (do 2 boda), uz minimum nuspojava i poboljšanje kvalitete života. Dugogodišnja praksa i uporaba „trostupanjske analgoljestvice“ upozorile su na neke od njezinih nedostataka. Mnogobrojna istraživanja donijela su nove spoznaje o karcinomskoj boli te se stručnjaci više specijalnosti slažu da analgoljestvica nije uspjela zadržati korak sa svim novim spoznajama (31). Istraživanje Ahmedzaija i suradnika dokazalo je da primjena lijekova prema modelu „trostupanjske analgoljestvice“ nije uspjela kupirati bol u 10 – 20% bolesnika s uznapredovalom tumorskom bolesti, posebice ako se radilo o neuropatskoj boli ili boli koštanog podrijetla (32). Stoga je bilo predloženo modeliranje postojeće „trostupanjske analgoljestvice“ dodavanjem četvrte „intervencijske“ stube (33). Ona bi uključivala primjenu blokova živaca, intratekalnu primjenu lijekova i ostale kirurške metode, a primjenjivala bi se u slučajevima kada opioidi i drugi lijekovi ne bi bili učinkoviti (34). Nersesyan i suradnici predlažu dodavanje i pete stube postojećoj analgoljestvici (35). Ona bi uključivala destruktivne postupke poput kordotomije, rizotomije i talamotomije te kirurške zahvate na limbičkom sustavu. Ovaj oblik liječenja primjenjivao bi se samo u bolesnika s očekivanim trajanjem života do tri mjeseca. Nadalje, veliki nedostatak „trostupanjske analgoljestvice“ jest nedovoljno definirano pozicioniranje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Brojna provedena istraživanja dokazala su da niske doze jakih opioida uspješno rješavaju umjerenu i jaku bol, gotovo bez nuspojava, za razliku od NSAIL-a koji izazivaju niz nuspojava uz relativno nezadovoljavajuću analgeziju (36). Također, NSAIL iskazuju tzv. „krovni učinak“ (tj. neovisno o povisivanju doze lijeka ne postiže se bolji učinak na analgeziju, ali se povećava broj nuspojava). Na temelju tih istraživanja Međunarodno udruženje za proučavanje boli (IASP) predložilo je model „lifta“ umjesto postojećeg modela „trostupanjske analgoljestvice“ (36). Osnovna razlika modela „lifta“ prema „trostupanjskoj analgoljestvici“ jest „preskakanje ljestvice“, tj. preskripcija analgetika „prema jačini boli“ odmah, a ne slijedeći ljestvice. Na taj se način često preskače drugi stupanj analgoljestvice te se omogućuje brža i bolja kontrola boli. Primjena modela „lifta“ osobito je opravdana u slučajevima jake karcinomske boli. Očekivano, ni model „lifta“ nije potpuno zadovoljio sve aspekte liječenja maligne boli pa se željno očekuju rezultati novijih istraživanja.

SLIKA 1. Algoritam liječenja karcinomske boli - trostupanjska analgoljestvica Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)



Posebni entitet u liječenju maligne boli jest probijajuća bol (11). Ona podrazumijeva tranzitornu egzacerbaciju boli koja se pojavljuje unatoč relativno stabilnoj i dobro kontroliranoj osnovnoj boli. Prema svojim karakteristikama ona je tranzitorna, teška i/ili iscrpljujuća te traje nekoliko sekundi do nekoliko sati. Dijeli se na:

1. idiopatsku – neovisnu o stimulansu
  2. incidentalnu – ovisnu o stimulansu, kretanjama, aktivnosti
  3. *end of dose failure* – u korelaciji s analgetičkim režimom.
- Liječenje probijajuće boli zahtijeva individualni pristup temeljen na tipu probijajuće boli, uzimajući u obzir karakteristike svakog pacijenta posebno.

## Neopioidni analgetici

Prema SZO-u liječenje karcinomske boli započinje primjenom neopioidnih analgetika poput paracetamola, NSAIL-a i COX-2 inhibitora (37).

Paracetamol se preporučuje kao prvi lijek izbora kod blage do srednje jake boli. Njegov mehanizam djelovanja nije potpuno razjašnjen, ali se pretpostavlja da svoje učinke ostvaruje inhibicijom sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu. On djeluje kao antipiretik i analgetik, ali nema protuupalno djelovanje. Paracetamol se najčešće rabi za liječenje karcinomske boli uz opioide. S obzirom na njegovu hepatotoksičnost, bolesnicima s bolestima jetre potrebna je prilagodba doze. Nasuprot tomu, primjena paracetamola ne veže se uz gastrointestinalne komplikacije koje su često zabilježene kod primjene NSAIL-a. Paracetamol se izlučuje kroz bubrege te je i u bolesnika s kroničnom bubrežnom in-

suficijencijom nužno prilagoditi dozu (37).

NSAIL čine drugu skupinu lijekova koja se može rabiti kod blage do srednje jake boli. NSAIL su jaki analgetici, antipiretici i protuupalni agensi, što ih čini lijekom izbora kod boli mišićno-koštanog podrijetla. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na nespecifičnoj blokadi ciklooksigenaze (COX), enzima koji posreduje sintezu prostaglandina iz arahidonske kiseline. S obzirom na to da je riječ o nespecifičnoj blokadi koja uključuje oba izoenzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), NSAIL mogu imati negativne učinke na sluznicu želuca i bubrega te mogu inhibirati funkciju trombocita. Njihova kronična upotreba može dovesti do nastanka vrijeda i posljedičnog krvarenja (38). Za sada ne postoje dokazi o jačem djelovanju i učinkovitosti jednog NSAIL-a nasuprot drugomu (39).

COX-2 inhibitori rjeđe uzrokuju gastrointestinalne i hematološke nuspojave u odnosu na NSAIL. Oni djeluju blokirajući COX-2 izoenzim koji je odgovoran za nastanak upale i boli. Istraživanje Rouffa i suradnika dokazalo je i antitumorski učinak COX-2 inhibitora kod solidnih tumora posredovan inhibicijom citokina (40). COX-2 inhibitori pokazali su se učinkovitima u liječenju boli kod metastaza kosti (41). Jednako kao i kod NSAIL-a potreban je oprez u bolesnika s bubrežnim zatajenjem (42) i s kardiovaskularnim bolestima (27, 30, 37).

## Opioidni analgetici

S obzirom na primjenu prema jakosti boli, opioidne analgetike dijelimo na slabe i jake. Slabi opioidi primjenjuju se kod srednje jake boli. Predstavnicima slabih opioida jesu tramadol, kodein, dihidrokodon, hidrokodon i oksikodon. Njihova upotreba postaje kontroverzna s obzirom na to da nema kontroliranih randomiziranih studija ili metaanaliza koje bi potvrdile dobrobit njihove uporabe uz neopioidne analgetike u odnosu na uporabu samo neopioidnih analgetika (43). Dostupne studije čak ne pokazuju značajnu razliku u učinkovitosti neopioidnih analgetika i slabih opioida (44). Nekontrolirane studije također dokazuju da je učinkovitost liječenja srednje jake boli prema preporukama SZO-a loša te da se zbog nedovoljne analgezije nakon 30 – 40 dana u većini slučajeva terapija mora mijenjati (45). S obzirom na navedeno, više je istraživača predložilo preskakanje drugog stupnja SZO-ove „analgoljestvice“ (46, 47, 48). Njihovi rezultati istraživanja zbog malog broja pacijenata i neodgovarajućih uzoraka za sada nisu doveli do promjena postojećeg algoritma SZO-ove „analgoljestvice“, ali su definitivno upozorili na potrebu za daljnjim randomiziranim kontroliranim studijama koje će se baviti istom tematikom.

Jaki opioidi su „zlatni standard“ u liječenju maligne boli i primjenjuju se kod srednje jake do jake boli (37). Najčešće rabljeni jaki opioidi u Europi jesu: morfin, metadon, oksikodon, hidromorfin, alfa-fentanil i buprenorfin (49, 50). Opioidi djeluju vežući se za  $\mu$  (mi) opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu. Na taj način postižu analgeziju, ali i neželjene učinke poput respiratorne depresije, sedacije, ovisnosti i tolerancije

(51). Za ovu skupinu lijekova maksimalna doza lijekova je ona koja omogućuje dobru kontrolu boli, a ne izaziva nuspojave. U česte nuspojave ubrajaju se mučnina, povraćanje, opstipacija, sedacija, halucinacije i retencija urina. Sedacija i halucinacije mogu se izbjeći pažljivim titriranjem doze opioida (52). Mučnina se javlja u prvom tjednu uporabe opioida kod 30 – 50% bolesnika te je zbog toga potrebno u terapiju uvesti metoklopramid (18). Opstipacija uzrokovana opioidima najčešći je neželjeni učinak opioida te je nužno već prilikom njihova propisivanja preporučiti i neki od laksativa. Dugotrajna uporaba opioida može dovesti do pojave tolerancije i hiperanalgezije (35). Eksperimentalna istraživanja pokazuju da bi obje nuspojave mogle biti povezane s N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorem koji posreduje promjene u središnjem živčanom sustavu (53). Tolerancija se rješava povišenjem doze opioida, dok je za hiperanalgeziju pristup usmjeren prema rotaciji opioida. Unatoč uvriježenu mišljenju respiratorna depresija iznimno je rijetka nuspojava ako se provodi pažljiva titracija opioidne terapije (27).

## Adjuvantni analgetici

Adjuvantni su analgetici lijekovi koji primarno ne liječe bol, ali mogu imati analgetski učinak u određenim situacijama ili pojačavaju učinak analgetika. Korisni su na bilo kojem stupnju liječenja boli. U adjuvantne lijekove spadaju kortikosteroidi, anksiolitici, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, NMDA antagonisti, bisfosfonati, kalcitonin, lokalni anestetici i brojni drugi lijekovi (54). Odluka o uporabi određene skupine lijekova ovisi o tipu boli i o prevladavajućim simptomima (55). Neuropatska bol slabije reagira na terapiju opioidima te je potvrđeno da dodatak tricikličkih antidepresiva ili antiepileptika uvelike može pomoći (56). Antidepresivi su također važni jer utječu na bolesnikovo raspoloženje i kvalitetu sna te time pridonose kvalitetnijem liječenju. Kortikosteroidi se učestalo rabe kao adjuvantna terapija za bol u kostima, kod neuropatske boli koja nastaje kao posljedica infiltracije i kompresije živčanih struktura te kod boli zbog opstrukcije šupljih organa (55). Kortikosteroidi su se pokazali učinkoviti i u liječenju mučnine i poboljšanju apetita (57). Prilikom propisivanja bilo kojeg od adjuvantnih analgetika treba odvojiti njihovu korist imajući na umu potencijalne nuspojave i interakcije s postojećom terapijom.

## Nefarmakološke metode liječenja karcinomske boli

Nefarmakološke metode liječenja karcinomske boli obuhvaćaju psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, kemoterapiju, radioterapiju, anesteziološke, neurokirurške i kirurške postupke (11).

Od psihosocijalnih intervencija potrebno je izdvojiti programe za liječenje boli koji se temelje na kognitivnim i bihevioralnim principima (30). Njihov je cilj poboljšanje fizičke, psihičke, emocionalne i socijalne dimenzije osobe kako bi se postigla što bolja kvaliteta života i omogućilo optimalno



funkcioniranje bolesnika. Iako liječenje boli nije njihov primarni cilj, postoje dokazi o smanjenju boli nakon uvođenja ovog oblika liječenja (58).

Fizikalna se terapija uobičajeno rabi za rješavanje problema vezanih uz smanjenu pokretnost ili nepokretnost bolesnika. Vježbe moraju biti prilagođene bolesniku i njegovu zdravstvenom stanju te se provode prema smjernicama (59 – 61).

Radioterapija se najčešće rabi za bol uzrokovanu koštanim metastazama. Dovodi do smanjenja tumora i manjeg lučenja kemijskih medijatora boli. Istraživanja su dokazala da primjena radioterapije kod koštane boli dovodi do potpunog nestanka boli u 27% bolesnika i do 50%-tnog smanjenja boli u još 42% bolesnika (62).

Anesteziološko liječenje boli obuhvaća blokadu perifernih živaca neuromodulacijom i neurolizom, blokadu autonomnoga živčanog sustava i epiduralnu analgeziju.

## LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini. Dostupno na: [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli\\_20121.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli_20121.pdf). Datum pristupa: 3. 3. 2014.
2. Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *Lancet* 2003;361(9365):1278.
3. Valdimarsdottir U, Helgason AR, Furst CJ, Adolfsson J, Steineck G. The unrecognized cost of cancer patients' unrelieved symptoms: a nationwide follow-up of their surviving partners. *Br J Cancer* 2002;86:1540–5.
4. Winslow M, Seymour J, Clark D. Stories of cancer pain: a historical perspective. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:22–31.
5. Pharo GH, Zhou L. Pharmacologic Management of Cancer Pain. *JAOA* 2005;105:S21–8.
6. Larue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study *BMJ* 1997;4:314–23.
7. Ulmer JF. An exploratory study of pain, coping, and depressed mood following burn injury. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:148–57.
8. Breitbart W, Passik S, McDonald MV i sur. Patient-related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1998;76:9–16.
9. Ward SE, Carlson-Dakes K, Hughes SH, Kwekkeboom KL, Donovan HS. The impact on quality of life of patient-related barriers to pain management. *Res Nurs Health* 1998;21:405–13.
10. Frich LM, Borgbjerg FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:339–47.
11. Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušin M, Šamija M. Bol u onkoloških bolesnika. U: Šamija M, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika, Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
12. Luzer J, Dobrila-Dintinjana R, Dintinjana M. A dying patient-how much analgesia? *Libri Oncol* 2009;37(1–3):47–50.
13. Guyton AC, Hall JE. Tjelesni osjeti II: Bol, glavobolja i toplinski osjeti. *Medicinska fiziologija*, 11. izdanje, Zagreb, Hr, Medicinska naklada, 2006;598–609.
14. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:111–9.
15. Gamulin S, Marušić M i sur. I. Patofiziološka podloga boli. *Patofiziologija*, 4. izdanje, Zagreb, Hr, Medicinska naklada, 1998;323–41.
16. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:427–50.
17. Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr Pharm Des* 2008;14:18–31.
18. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353–64.
19. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN i sur. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.
20. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues* 2005;16:291–301.
21. Herr K, Titler MG, Schilling ML i sur. Evidence based assessment of acute pain in older adults: current nursing practices and perceived barriers. *Clin J Pain* 2004;20(5):331–340.
22. Benedetti C, Brock C, Cleeland C i sur. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology* 2000;14:135–50.
23. Persoli M, Juretić A, Lončarić-Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. *Bol* 2011;2:2–14.
24. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R i sur. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239–55.
25. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM i sur. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17–24.
26. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9–17.
27. Dobrila-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M i sur. Patofiziologija i liječenje onkološkog bola. *Medicina Fluminensis* 2012;48:278–284.
28. Turk DC, Monarch ES, Williams AD. Cancer patients in pain: considerations for assessing the whole person. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:511–25.

## ZAKLJUČAK

Unatoč postojanju smjernica o liječenju boli i dostupnosti lijekova liječenje boli kod malignih bolesti još nije adekvatno. Najčešće se s terapijom započinje prekasno, rabe se neodgovarajuće doze lijekova ili u najgorem slučaju liječenje boli je zanemareno zbog brige za druge simptome. Prema načelima palijativne skrbi pravo na liječenje boli ima svaki bolesnik i stoga nam ono mora postati prioritet. Napredak u medicini koji je malignu bolest pretvorio u kroničnu dijagnozu, a ne smrtonosno stanje pred nas je postavio izazov rješavanja tegoba u posebno osjetljive skupine bolesnika. Istraživanja su dokazala da bol možemo uspješno riješiti u 90% slučajeva, ali to činimo samo u 50% slučajeva. Slijedeći dostupne smjernice o liječenju boli, lako možemo promijeniti ove brojeve i time pomoći većini svojih bolesnika.

29. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
30. The British Pain Society – Cancer Pain Management. Dostupno na: [http://www.britishpainsociety.org/book\\_cancer\\_pain.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf). Datum pristupa: 3. 3. 2014.
31. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:41–54.
32. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254–61.
33. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control*. 2000;7:149–56.
34. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2008;4:213–50.
35. Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:381–400.
36. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkahahn J, Paladini A, Verrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates* 2005;13:1–4.
37. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22Suppl6:69–79.
38. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 55. izd. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007.
39. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD005180.
40. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2003;25Suppl 2:S21–31.
41. Haegerstam GAT. Pathophysiology of bone pain: a review. *Acta Orthop Scand* 2001;72:308–17.
42. Morales E, Mucksavage JJ. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated acute renal failure: case report with rofecoxib and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002;22:1317–21.
43. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756–65.
44. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment: Number 35 2001.
45. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A i sur. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850–856.
46. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M i sur. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409–416.
47. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C i sur. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888–894.
48. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P i sur. Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:242–247.
49. Ripamonti C, Bandieri E. Cancer pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:145–149.
50. Ripamonti C, Bareggi C. Pharmacology of opioid analgesia: clinical principles. U: Bruera E, Portenoy RK (ur.). *Cancer Pain. Assessment and Management*, Vol. 11. Cambridge: Cambridge University Press 2010;195–229.
51. Gutstein HB, Akil H. 2001. Opioid analgesics. U: Hardman JG and Limbird E (ur.). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10. izd. New York: McGraw-Hill Professional, pp. 569–619.
52. Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2002;18Suppl4:S83–90.
53. Alvarez V, Arttamangkul S, Williams JT. A RAVE about opioid withdrawal. *Neuron*. 2001;32:761–63.
54. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56:514–517.
55. Lussier D, Pappagallo M. 10 most commonly asked questions about the use of opioids for chronic pain. *The Neurologist* 2004;10:221–24.
56. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ i sur. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449–58.
57. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386–89.
58. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K i sur. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *British Medical Journal* 2001;322:511–516.
59. Douglas E. Exercise in cancer patients. *Physical Therapy Reviews* 2005;10:71–88.
60. Simmonds M. Physical function and physical performance in patients with pain: what are the measures and what do they mean? U: Max M, ur. *Pain 1999 an updated review. Refresher course syllabus*. Seattle: IASP press, 1999:127–136.
61. Stevinson C, Lawlor DA, Fox KR. Exercise interventions for cancer patients: a systematic review of controlled trials. *Cancer Causes Control* 2004;15:1035–1056.
62. McQuay HJ, Collins S, Carroll D i sur. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD001793.



## ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana, dr. med.  
 Klinika za radioterapiju i onkologiju,  
 KBC Rijeka, 51000 Rijeka, Krešimirova 42  
 e-mail: renatadobрила@windowslive.com

## PRIMLJENO/RECEIVED:

19. 1. 2014.

## PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. 2. 2014.

